

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

Offenlegungsschrift

⑯ DE 42 21 848 A 1

⑯ Aktenzeichen: P 42 21 848.9

⑯ Anmeldetag: 3. 7. 92

⑯ Offenlegungstag: 5. 1. 94

⑯ Int. Cl. 5:

A 61 B 5/14

G 01 N 37/00

G 01 D 1/10

G 01 D 1/18

C 12 Q 1/54

G 01 N 33/66

G 01 N 27/327

DE 42 21 848 A 1

⑯ Anmelder:

Salzsieder, Eckard, Dr., 17495 Karlsburg, DE; Fischer, Uwe, Prof. Dr., O-2200 Greifswald, DE

⑯ Vertreter:

Meyerhöfer, D., Dipl.-Ing. Faching. f. Schutzrechtswesen, Pat.-Anw., 17489 Greifswald

⑯ Erfinder:

gleich Anmelder

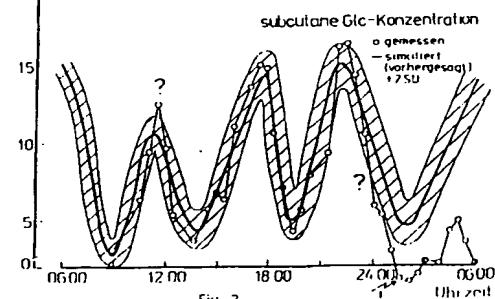
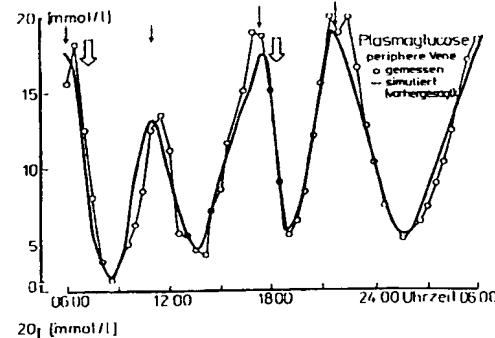
⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 40 39 648 A1
DE 36 29 126 A1
DE 32 28 551 A1
DE-OS 23 19 466
DD 2 30 730 A3
US 42 37 900 A
US 40 16 866 A
WO 91 16 416 A1

Chemical Abstract: Vol.115, 1982, Ref.: 251478v;

⑯ Verfahren und Anordnung zur selbsttägigen in situ Kalibrierung von intrakorporalen Glukosemeßeinrichtungen

⑯ Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur selbsttägigen in situ Kalibrierung von intrakorporalen Glukosemeßeinrichtungen, insbesondere aus der Klasse der enzymatischen Glukoseelektroden. Verfahren und Anordnung sollen eine Aussage über die Grenzen der Linearität des Meßbereiches und über die Dauer der Funktionsfähigkeit der implantierten Glukosemeßeinrichtung in situ geben. Erfindungsgemäß wird simultan zur amperometrischen Messung der Glukosekonzentration mittels Sensors in vivo ein unabhängiges Glukosreferenzsignal gemäß einem Modell des biologischen Systems erzeugt, in dem die natürlich fortlaufenden Änderungen im biologischen System erfaßt sind. Die gemittelten gemessenen Glukosekonzentrationswerte werden gleichzeitig während des Tagesablaufes mit den dazugehörigen Glukosreferenzsignalwerten verglichen. Bei Verletzen des physiologisch sinnvollen Toleranzbereiches des Glukosekonzentrations-Mittelwertes durch den Glukosreferenzsignalwert werden statische Qualitätskenngrößen und aus diesen dynamische Qualitätskenngrößen erzeugt und ausgewertet. Bei Überschreitung dieser Kenngrößen gegenüber vorgegebenem Grenzwert wird eine weitere prädiktive Güte einschätzung getroffen, die zur automatischen Korrektur des Sensorsignals führt oder den Abbruch des Meßvorganges signalisiert.



DE 42 21 848 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 11. 93 308 061/572

10/52

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur selbsttägigen *in situ* Kalibrierung von intrakorporalen Glukosemeßeinrichtungen, insbesondere aus der Klasse der enzymatischen Glukoseelektroden und findet in der Medizintechnik zur Diagnose und Insulintherapie Anwendung.

Der Diabetes mellitus ist eine komplexe permanente Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom zum Teil lebensbedrohlich erhöhter Glukosekonzentrationen im Blutkreislauf der Patienten. Alle Formen der Erkrankung sind von einem mehr oder weniger stark ausgeprägten Mangel an dem Stoffwechselhormon Insulin begleitet. Es ist allgemein bekannt, daß durch Zuführung von körperfremden Insulin der Glukosekonzentrationserhöhung entgegengewirkt werden kann.

Der Forderung nach einer zeitgerechten Zuordnung zwischen dem Insulinangebot und dem sich ständig ändernden Insulinbedarf des Organismus für den Glukosestoffwechsel kann nur die fortlaufende Glukosekonzentrationsmessung gerecht werden. Zur kontinuierlichen Überwachung der intrakorporalen Glukosekonzentration sind Sensoren mit amperometrische Glukoseoxidase/Hydrogenperoxid-Elektroden entwickelt worden.

Ausführungsformen sind beispielsweise in DE-AP 2 27 029, GB 8320251 beschrieben worden. Nach Fischer, Uwe und andere, in Diabetologia 30, 1987, S. 940—945 ist es vorteilhaft, die Glukosekonzentrationsmessungen in Körperflüssigkeiten des subkutanen Zellgewebes durchzuführen. Vor dem Meßeinsatz erfordern diese Biosensoren eine exemplarischen Eichung in ihrer Sensitivität. Das Eichverfahren der Biosensoren *in vitro* erfolgt in einer Lösung mit einer definierten Glukosekonzentration, die vorher in ihrem Wert mittels eines Glukoseanalysators bestimmbar ist. Der durch die enzymatische Reaktion erzeugte Sensorstrom wird über einen Meßverstärker zu einem Auswerteinstrument geführt. Der gemessene Sensorstrom ist der Äquivalenzwert der Glukosekonzentration.

Diese Referenzmethode *in vitro* ist jedoch nicht geeignet, Rückschlüsse auf die Glukosekonzentration *in vivo* zu ziehen. So wurde die sogenannte Ein-Punkt-Eichung der Biosensoren bekannt, welche zuerst die Glukosemessung einer Blutprobe mittels Glukoseanalysators vorsieht. Mit der Annahme, daß der Sensorstrom bei einem normalen, d. h. glukosefreien Blutzuckerwert eines gesunden Lebewesens einem definierten Wert, dem sogenannten Basalstrom, entspricht und dieser sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die gleiche Größe besitzt, läßt sich eine beschränkte Aussage über die Sensitivität des Biosensors treffen. Das Eichverfahren kann durch die Zwei-Punkt-Methode nach Velho, G. und andere, in Diabetes Nutr. Metab. 3, 1988, S. 227—233, in seiner Genauigkeit verbessert werden, da nach Fischer, Uwe und andere, in Diabetologia, 1987, 30, S. 940—945, der Basalstrom von seinem umgebenden Medium abhängig ist. Bei diesem Verfahren wird der erste Eichpunkt analog der Ein-Punkt-Methode bestimmt, der zweite Meßwert durch zusätzliche Glukose- oder Insulinzugabe beim Patienten. Bei der Eichung des Biosensors in dieser im subkutanen Zellgewebe des Patienten implantiert.

Der Nachteil dieser Methode liegt in der Langwierigkeit des Eichprozesses. Zu dem wird der Einfluß der individuellen Reaktion infolge zusätzlicher Glukose- bzw. Insulinzugabe völlig außer acht gelassen. Zudem berücksichtigt kein bisher bekanntes Eichverfahren das Verhalten des Biosensors in Dauerfunktion während des Meßzeitraumes zur Bestimmung der Glukosekonzentration. Insbesondere gibt kein Verfahren eine Aussage über die Grenzen der Linearität des Meßbereiches des Sensors und über die Dauer der Funktionsfähigkeit.

Des Weiteren unterliegen alle bisher bekannten *in vivo* Glukosemeßeinrichtungen, insbesondere aus der Klasse enzymatischer Glukoseelektroden, bei chronischer Langzeitverbringung im Körper, implantiert in Blutgefäßen, subkutanen Geweben und in der Bauchhöhle, nicht den von der tatsächlichen Glukosekonzentration abhängigen Veränderungen des Meßsignals, deren Ausmaß und Ingangkommen nicht vorhergesagt werden kann. Die Veränderungen verhindern beim gegenwärtigen Stand der Technik die Anwendung derartiger Sensoren in der diabetologischen Praxis. Daraus resultiert die Notwendigkeit der fortlaufenden oder zumindest wiederholt auf Anforderung durchzuführenden *in situ* Kalibrierung der Sensoren, die mit bisher bekannten Methoden nur retrospektiv möglich ist, was die praktische Anwendung in der Diabetestherapie ausschließt.

Aufgabe der Erfindung besteht deshalb in einem Verfahren und einer Anordnung zur Durchführung des Verfahrens, welche eine selbsttägige Kalibrierung implantiert Glukosemeßsensoren unter täglichen Lebensbedingungen gestatten. Durch selbsttägige, d. h. automatische Kontrolle des Meßsignals und bei identifizierten Abweichungen von der wahren Glukosekonzentration soll eine *in situ* Kalibrierung der Glukosemeßeinrichtungen erfolgen.

Die Aufgabe der Erfindung wird dadurch gelöst, daß zur *in situ* Kalibrierung von intrakorporalen Glukosemeßeinrichtungen, insbesondere aus der Klasse der enzymatischen Glukoseelektroden, simultan zur amperometrischen Messung der Glukosekonzentration mittels Sensors *in vivo* ein unabhängiges Glukosereferenzsignal gemäß einem Modell des biologischen Systems erzeugt wird, in dem die natürlich fortlaufenden Änderungen im individuellen biologischen System erfaßt und berücksichtigt sind. Parallel dazu werden in Zeitintervallen aus einer Anzahl äquidistanter erfaßter Glukosekonzentrations-Meßwerte zu einem definierten Zeitpunkt ein Glukosekonzentrations-Mittelwert gebildet.

Diese Glukosekonzentrations-Mittelwerte werden gleitend in einer Folge in bezug zur aktuellen Tageszeit gespeichert und fortlaufend zu einem definierten Zeitpunkt mit dem Glukosereferenzsignalwert verglichen. Bei Verlassen des physiologisch sinnvollen Toleranzbereiches von + 2 SD des Glukosekonzentrations-Mittelwertes durch den Glukosereferenzsignalwert zu dem definierten Zeitpunkt werden nachfolgend die statischen Qualitätskontrollgrößen "Aktueller prädiktiver Wert" und "Aktueller normierter relativer Drift" und aus diesen fortlaufenden statistischen Qualitätskontrollgrößen mittels gleitender linearer Regression über ein erstes Zeitfenster die Qualitätskontrollgröße "Dynamischer prädiktiver Wert" und über ein zweites Zeitfenster die Qualitätskontrollgröße "Dynamische normierte relative Drift" bestimmt und ausgewertet. Bei Überschreitung dieser Qualitätskenngrößen gegenüber vorgegebenen Grenzwerten wird über ein drittes Zeitfenster mittels gleitender nichtlinearer Regression die "Langzeitdrift" als prädiktive Güteeinschätzung der Glukosemeßeinrichtung ermit-

telt. Bei Abweichung dieser Qualitätskenngröße von einem Grenzwert erfolgt verfahrensgemäß entweder eine automatische Korrektur des Glukosekonzentrations-Meßsignals des Sensors oder es wird sogar der Abbruch des Meßvorganges signalisiert. Die erfundungsgemäße Anordnung zur Durchführung des Verfahrens besteht neben der Glukosemeßeinrichtung im biologischen System mit nachgeschaltetem Meßverstärker aus einem Modellreferenzmodul mit integriertem Simulationsmodul. Auf die Glukosemeßeinrichtung und auf das dem biologischen System entsprechenden Modellreferenzmodul wirken als Eingangsgrößen Nahrungsaufnahme, Insulinzufluhr und physische Belastung des Tagesablaufes des Patienten. Zwischen dem Meßverstärker und dem Modellreferenzmodul ist ein Initialisierungsmodul angeordnet, welches einerseits die individualspezifische Anpassung des Simulationsmoduls im Modellreferenzmodul an die aktuelle Situation des biologischen Systems und andererseits die initiale in situ Kalibrierung der Glukosemeßeinrichtung bewirkt. Der Ausgang des Meßverstärkers für das Glukosesensorausgangssignal und der Ausgang des Modellreferenzmoduls sind zum Vergleich der Glukosekonzentrationsmeßwerte mit den Glukosereferenzsignalwerte auf ein Vergleichermodul geschaltet. An das Vergleichermodul ist ein Signalaufbereitungsmodul angeschlossen, welches die zwei statischen Qualitätskontrollgrößen "Aktueller Prädiktiver Wert" und "Aktuelle Normierte Relative Drift" und aus den fortlaufenden Werten dieser Qualitätskenngrößen die dynamischen Kenngrößen "Prädiktiver Wert" und "Normierte Relative Drift" berechnet. An dem Signalaufbereitungsmodul ist ein Summationsmodul gekoppelt, welches bei Überschreitung der statischen und dynamischen Qualitätskontrollgrößen bei vorgegebenen Grenzwerten ein Alarmsignal auslöst und das nachgeschaltete Adaptionsmodul aktiviert. Zur prädiktiven Güte einschätzung der Glukosemeßeinrichtung liefert das Summationsmodul mittels gleitender nichtlinearer Regression die Langzeitdrift an das Adaptionsmodul. Der Ausgang des Adaptionsmoduls ist an den Meßverstärker der im biologischen System befindliche Glukosemeßeinrichtung geführt und signalisiert bei Überschreitung der Qualitätskenngröße die Korrektur des Glukosekonzentrationsmeßsignals oder den Abbruch des Meßvorganges.

Nachstehend soll die Erfindung anhand einer Zeichnung näher erläutert werden. In der Zeichnung sind dargestellt in

Fig. 1 die erfundungsgemäße Anordnung zur in situ Kalibrierung von intrakorporalen Glukosemeßeinrichtungen;

Fig. 2 die gemessene und simulierte Plasmaglukosekonzentration in einem Tageszeitablauf;

Fig. 3 die berechneten statischen und dynamischen Qualitätskenngrößen über einen Tageszeitablauf.

Gemäß Fig. 1 wird die Glukosekonzentration mittels Glukosemeßeinrichtung im biologischen System 1 gemessen und der Glukose äquivalente Sensorstrom x über den Meßverstärker 2 dem Vergleichermodul 3 zugeführt. Parallel zum biologischen System 1 ist das dem biologischen System 1 entsprechende Modellreferenzmodul 4 angeordnet, welches fortlaufend simultan zur Glukosemeßeinrichtung im biologischen System 1 das unabhängige Glukosereferenzsignal x_s erzeugt. Dabei wirken die Nahrungsaufnahme G_{exg} , die Insulinzufluhr I_{exg} und die physischen Belastungen E_{exg} des Tagesablaufes als Eingangsgrößen auf das biologische System 1 und analog auf das Modellreferenzmodul 4.

Zwischen dem biologischen System 1 und dem Modellreferenzmodul 4 ist das Initialisierungsmodul 5 geschaltet, welches einerseits die einmalige initiale individualspezifische Anpassung der Modellparameter b_0, b_1, b_2, b_3 und k_1 des zugeordneten Differentialgleichungssystems gemäß DD-AP 277 819

$$\begin{aligned} \dot{x} &= u + G_{exg} \\ \dot{u} &= -(b_1 + b_2)u - b_3y - b_3e + b_1(b_0 - G_{exg}) \\ \dot{y} &= -k_1y + I_{exg} \\ \dot{e} &= -k_1e + E_{exg}, \end{aligned}$$

wobei x, u, y, e = Zustandsgrößen zu dem Zeitverlauf der Glukosekonzentration im Blut, die endogene Glukosebilanzgröße, die Insulinkonzentration und das Insulinwirkungsäquivalent für muskuläre Bewegung

b_0 = endogene Glukoseproduktion

b_1, b_2 = Verstärkungsfaktor und Zeitkonstante für den insulinunabhängigen Glukoseumsatz

b_3 = Parameter für die Insulin-Glukose-Wirkung

k_1 = Parameter für den Insulinkatabolismus

sind, des Simulationsmoduls im Modellreferenzmodul 4 an die aktuelle in vivo Situation des individuellen biologischen Systems 1 mittels nichtlinearer Regressionsanalyse und andererseits die initiale in situ Kalibrierung der Glukosemeßeinrichtung im biologischen System 1 durch Bestimmung des Verstärkungsfaktors b_{sc} und der Zeitkonstanten T_{sc} mittels Iteration gemäß der Differentialgleichung

$$\dot{x}_{sc} = -k_{sc} \cdot b_{sc} \cdot x_{sc} + b_{sc} \cdot x$$

bewirkt.

x_{sc} = die subkutane Glukosekonzentration

x = die Glukosekonzentration im Blutkreislauf

$$k_{sc} = \frac{1}{T_{sc}}$$

Das Modellreferenzsignal x_s am Ausgang des Modellreferenzmoduls 4 fungiert als zweites Vergleichssignal und wird dem Vergleichermodul 3 zugeführt. Das Vergleichermodul 3 dient zum fortlaufenden Vergleich des Sensorausgangssignals x mit dem vom Modellreferenzmodul 4 erzeugten Modellreferenzsignals x_s , wobei dazu

in jeweils 10 min-Intervallen aus 10 äquidistant erfaßten Meßwerten zum Zeitpunkt t_n ein Glukosekonzentrations-Mittelwert \bar{x} gebildet und gleitet in einer Folge von max. 144 Werten in bezug zur aktuellen Tageszeit gespeichert und fortlaufend zu dem Zeitpunkt t_n mit dem jeweiligen Modellreferenzsignalwert x_s verglichen werden. Verläßt der Modellreferenzsignalwert x_s den physiologisch sinnvollen Toleranzbereich von ± 2 SD des Glukosekonzentrations-Mittelwertes \bar{x}_m , werden vom Vergleichermodul 3 das Achtungssignal Ax ausgelöst und zugleich das nachgeschaltete Signalaufbereitungsmodul 6 aktiviert. Mittels dieses Signalaufbereitungsmoduls 6 werden die zwei statischen Qualitätskontrollgrößen, der "Aktuelle prädiktive Wert" PW_A und die "Aktuelle normierte relative Drift" $NRDA$ definiert und gemäß den Gleichungen

$$10 \quad PW_A = \frac{\bar{x}_m(t_n)}{x_s(t_n)} \times 100 \quad \text{in Prozent} \quad (1)$$

$$15 \quad NRDA = \frac{x_s(t_n) - \bar{x}_m(t_n)}{x_s(t_n)} \times 100 \quad \text{in Prozent} \quad (2)$$

ermittelt, wobei

\bar{x}_m = Mittelwert der gemessenen Glukosekonzentration im Intervall von 10 min zum Zeitpunkt t_n .

20 x_s = Modellreferenzsignalwert zum Zeitpunkt t_n .

t = aktuelle Zeit,

n = laufender Index ($n = 1 \dots \infty$)

sind.

25 Aus den fortlaufenden statistischen Größen des "Aktuellen prädiktiven Wertes" PW_A und der "Aktuellen normierten relativen Drift" $NRDA$ mittels gleitender linearer Regression über ein Zeitfenster von 360 min ($t_n - 36 - t_n$) berechnet das Signalaufbereitungsmodul 6 den "Dynamischen prädiktiven Wert" PW_D gemäß der Regressionsgleichung

$$30 \quad PW_D(t_n - 36 - t_n) = A \times PW_A(n)(t_n - 36 - t_n) + B \quad (3)$$

sowie über ein Zeitfenster von 720 min ($t_n - 72 - t_n$) die "Dynamische normierte relative Drift" NRD_D gemäß der Regressionsgleichung

$$35 \quad NRD_D(t_n - 72 - t_n) = C \times NRDA(n)(t_n - 72 - t_n) \times D \quad (4)$$

wobei

$A; B; C; D$ = Regressionskoeffizient,

40 $NRDA(n)$ = Summe der aktuellen normierten Drift über das Zeitfenster $t_n - 72 - t_n$

bedeuten.

Die statischen Qualitätskenngrößen "Aktueller prädiktiver Wert" PW_A und die "Aktuelle normierte relative Drift" $NRDA$ werden anschließend im Summationsmodul 7 auf Überschreitung bekannter Grenzwerte und die 45 dynamischen Kenngrößen "Prädiktiver Wert" PW_D und "Normierte relative Drift" NRD_D auf signifikante Abweichungen von Null geprüft. Überschreiten die beiden statischen Qualitätskenngrößen PW_A und $NRDA$ die vorgegebenen Grenzwerte und weichen die beiden Anstiege der Regressionsgeraden signifikant von Null ab, werden sowohl das Alarmsignal S_A vom Summationsmodul 7 ausgelöst als auch das nachgeschaltete Adaptationsmodul 8 aktiviert. Zur prädiktiven Güteeinschätzung der Glukosemeßeinrichtung im biologischen System 1 50 wird durch das Summationsmodul 7 abschließend über ein Zeitfenster von 1440 min ($t_n - 144 - t_n$) mittels gleitender nichtlinearer Regression die Langzeitdrift NRD_L gemäß der Gleichung

$$NRD_L(t_n - 144 - t_n) = A + B + \exp(-C \times NRDA(n)(t_n - 144 - t_n))$$

55 ermittelt.

Unterschreitet der Regressionskoeffizient C als Zeitkonstante der Langzeitdrift NRD_L einen definierten Grenzwert, so erfolgt eine Korrektur der Glukosemeßeinrichtung im biologischen System 1 mittels des Adaptationsmoduls 8. Überschreitet der Regressionskoeffizient C den Grenzwert, wird durch Summationsmodul 7 signalisiert, daß mit der Glukosemeßeinrichtung keine weitere zuverlässige Messung erfolgt. Das Adaptationsmodul verändert den aktuellen Meßwert der Glukosemeßeinrichtung im biologischen System 1 auf der Grundlage der zuvor im Signalaufbereitungsmodul 6 ermittelten numerischen Wert der dynamischen Qualitätskenngrößen PW_D und NRD_D an die aktuelle Situation so, daß die numerischen Werte der statischen Qualitätskontrollgrößen PW_A und $NRDA$ jeweils 100% betragen.

60 In Fig. 2 ist im oberen Teil der Zeichnung die gemessene und die simulierte Plasmaglukosekonzentration in einen Tageszeitablauf von 24 h dargestellt, wobei der dicke Pfeil die Zeitpunkte der Nahrungsaufnahme G_{exg} und der dünne Pfeil die Zeitpunkte der Insulininjektion bedeuten. Im unteren Teil der Zeichnung gemäß Fig. 2 ist 65 das gemessene und das simulierte Meßsignal des Glukosesensors für die subkutan gemessenen Glukosekonzentration aufgezeichnet.

Die Abbildung gemäß Fig. 2 verdeutlichen, daß die im gestrichelt gezeichneten Bereich, dem physiologisch vertretbaren Gebiet + 2 SD, der unteren Teilzeichnung dargestellten Abweichungen zwischen gemessenen und simulierten Meßwerten nicht durch Unterschiede zwischen den Modellvorhersagen und der tatsächlichen vorhandenen physiologischen Glukosekonzentration bedingt sind wie, in der oberen Teilzeichnung der Fig. 2, sondern eindeutig auf Veränderung des subkutan im biologischen System 1 verbrachten Glukosemeßsensors 5 herrühren.

In Fig. 3 sind die gemäß den Gleichungen (1) bis (4) berechenbaren statischen und dynamischen Qualitätskenngrößen PW_A , NRD_A , PW_D und NRD_D aufgezeichnet, wobei zum Zeitpunkt ca. 24 Uhr bei den Qualitätskenngrößen, wie aus der unteren Teilzeichnung der Fig. 2 zu vermuten war, der Abbruch des Meßvorganges mit der Glukosemeßeinrichtung ausgewiesen ist. 10

Die Situation erfordert eine Intervention.

Patentansprüche

1. Verfahren zur selbsttätigen in situ Kalibrierung von intrakorporalen Glukosemeßeinrichtungen, insbesondere aus der Klasse der enzymatischen Glukoseelektroden, dadurch gekennzeichnet, daß simultan zur amperometrischen Messung der Glukosekonzentration mittels Sensors in vivo ein unabhängiges Glukosereferenzsignal (x_s) gemäß einem Modell des biologischen Systems erzeugt wird, in dem die natürlich fortlaufenden Änderungen im individuellen biologischen System erfaßt und berücksichtigt sind, daß in Zeitintervallen aus einer Anzahl äquidistant erfaßter Glukosekonzentrations-Meßwerte (x) zu einem Zeitpunkt (t_n) ein Glukosekonzentrations-Mittelwert (\bar{x}_m) gebildet, und gleitend in einer Folge von Glukosekonzentrationswerten in bezug zur aktuellen Tageszeit gespeichert und diese Werte fortlaufend zu dem Zeitpunkt (t_n) mit dem Glukosereferenzsignalwert (x_s) verglichen werden, daß bei Verlassen des physiologisch sinnvollen Toleranzbereiches von + 2 SD des Glukosekonzentrations-Mittelwertes durch den Glukosereferenzsignalwerten zu dem Zeitpunkt (t_n) die statischen Qualitätskontrollgrößen "Aktueller prädiktiver Wert" (PW_A) aus 15 20 25

$$PW_A = \frac{\bar{x}_m(t_n)}{x_s(t_n)}$$

30

und "Aktueller normierter relativer Drift" (NRD_A)

$$NRD_A = \frac{x_s(t_n) - \bar{x}_m(t_n)}{x_s(t_n)}$$

35

und aus den fortlaufenden statischen Qualitätskenngrößen (PW_A ; NRD_A) mittels gleitender linearer Regression über ein erstes Zeitfenster den "Dynamischen prädiktiven Wert" (PW_D) sowie über ein zweites Zeitfenster die "Dynamische normierte relative Drift" (NRD_D) bestimmt und ausgewertet, und daß bei Überschreitung der vier Qualitätskenngrößen gegenüber vorgegebenen Grenzwerten über ein drittes Zeitfenster mittels gleitender nichtlinearer Regression die Langzeitdrift (NRD_L) als prädiktive Güte einschätzung der Glukosemeßeinrichtung ermittelt wird, wonach bei Abweichung dieser Kenngrößen von einem vorgegebenen Grenzwert entweder eine automatische Korrektur des Glukosekonzentrations-Meßsignals (x) des Sensors erfolgt oder Abbruch des Meßvorganges signalisiert wird. 40 45

2. Anordnung zur selbsttätigen in situ Kalibrierung von intrakorporalen Glukosemeßeinrichtungen, insbesondere aus der Klasse der enzymatischen Glukoseelektroden, dadurch gekennzeichnet, daß parallel zur Glukosemeßeinrichtung im biologischen System (1) mit nachgeschaltetem Meßverstärker (2) ein Modellreferenzmodul (4) angeordnet ist, auf welches analog wie auf das biologische System die Eingangsgrößen Nahrungsaufnahme (G_{exg}), Insulinzufuhr (I_{exg}) und physische Belastung (E_{exg}) einwirken, daß zwischen dem Meßverstärker und dem Modellreferenzmodul ein Initialisierungsmodul (5) geschaltet ist, welches einerseits die individuellspezifische Anpassung des Simulationsmoduls im Modellreferenzmodul an die aktuelle Situation des biologischen Systems und andererseits die initiale in situ Kalibrierung der Glukosemeßeinrichtung bewirkt, daß zum Vergleich der Glukosekonzentrationsmeßwerte (x) und Glukosereferenzsignale (x_s) ein Vergleichermodul (3) nachgeschaltet ist, an dem zur Berechnung der statischen und dynamischen Qualitätskontrollgrößen (PW_A ; NRD_A ; PW_D ; NRD_D) ein Signalaufbereitungsmodul (6) angekoppelt ist, daß die 4 Qualitätskontrollgrößen einem angeordneten Summationsmodul (7) zugeführt sind, welches bei Überschreitung der vorgegebenen Grenzwerte ein nachgeschaltetes Adaptationsmodul (8) aktiviert und die Qualitätskenngröße "Langzeitdrift" (NRD_L) an das Adaptationsmodul liefert und daß das Adaptationsmodul mit seinem Ausgang an dem Meßverstärker (2) angeschlossen ist und bei Überschreitung der Qualitätskenngröße (NRD_L) das Glukosekonzentrations-Meßsignal (x) korrigiert oder Abbruch des Meßvorganges signalisiert. 50 55 60 65

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

65

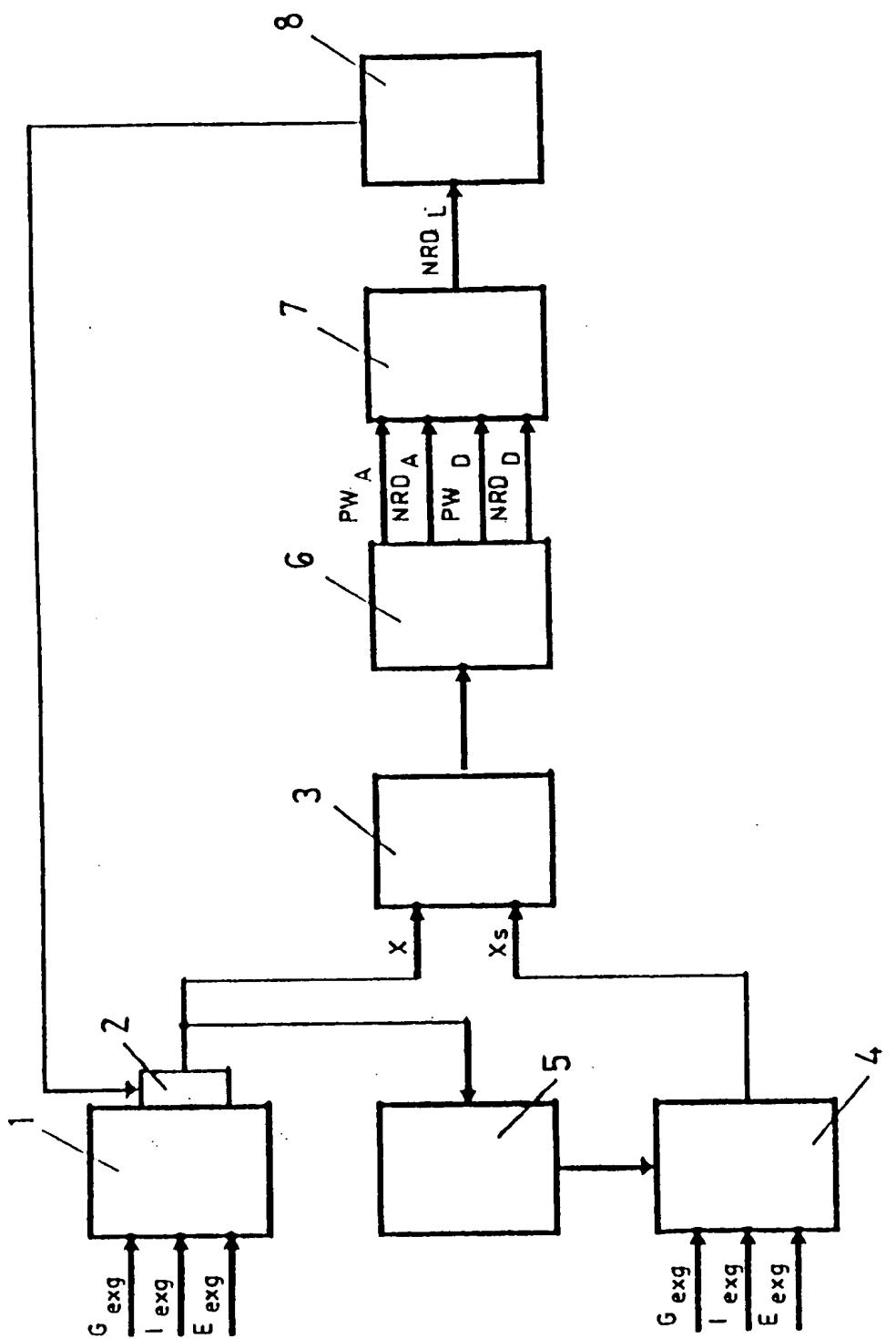


Fig. 1

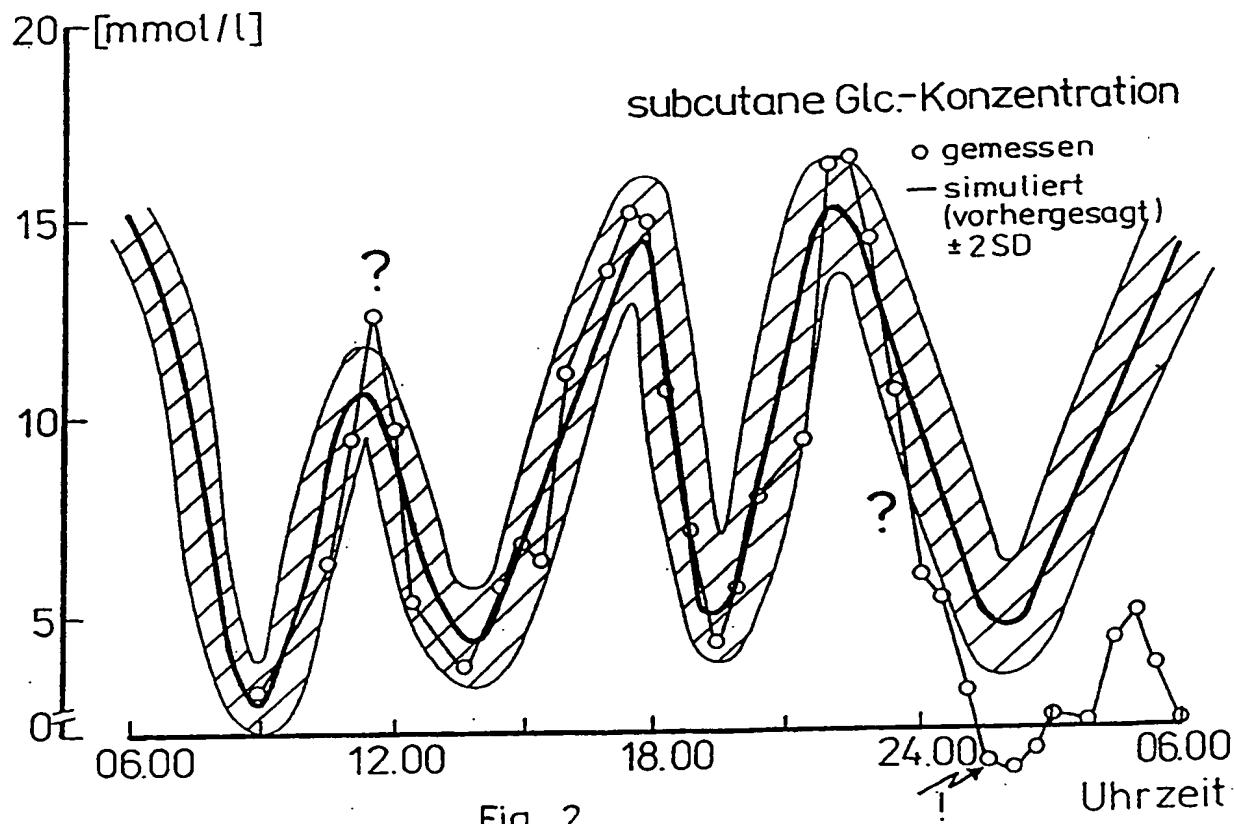
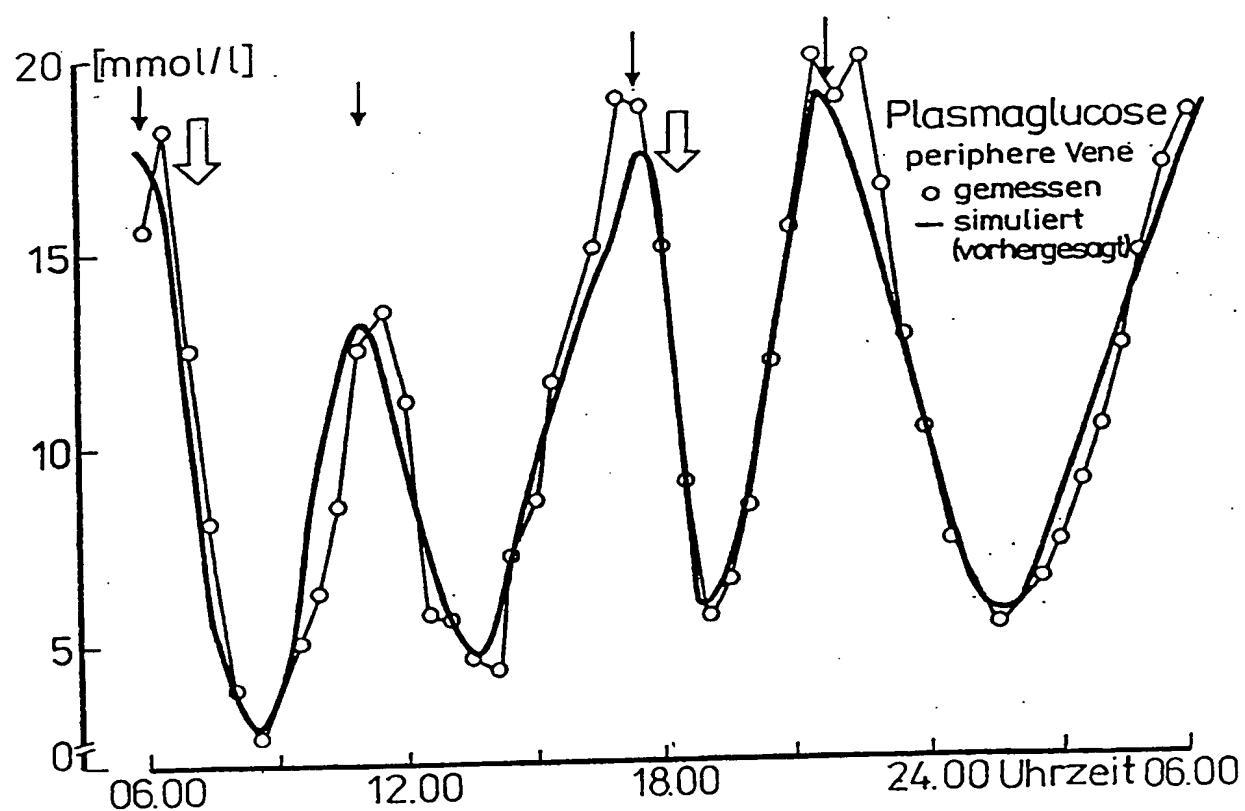


Fig. 2

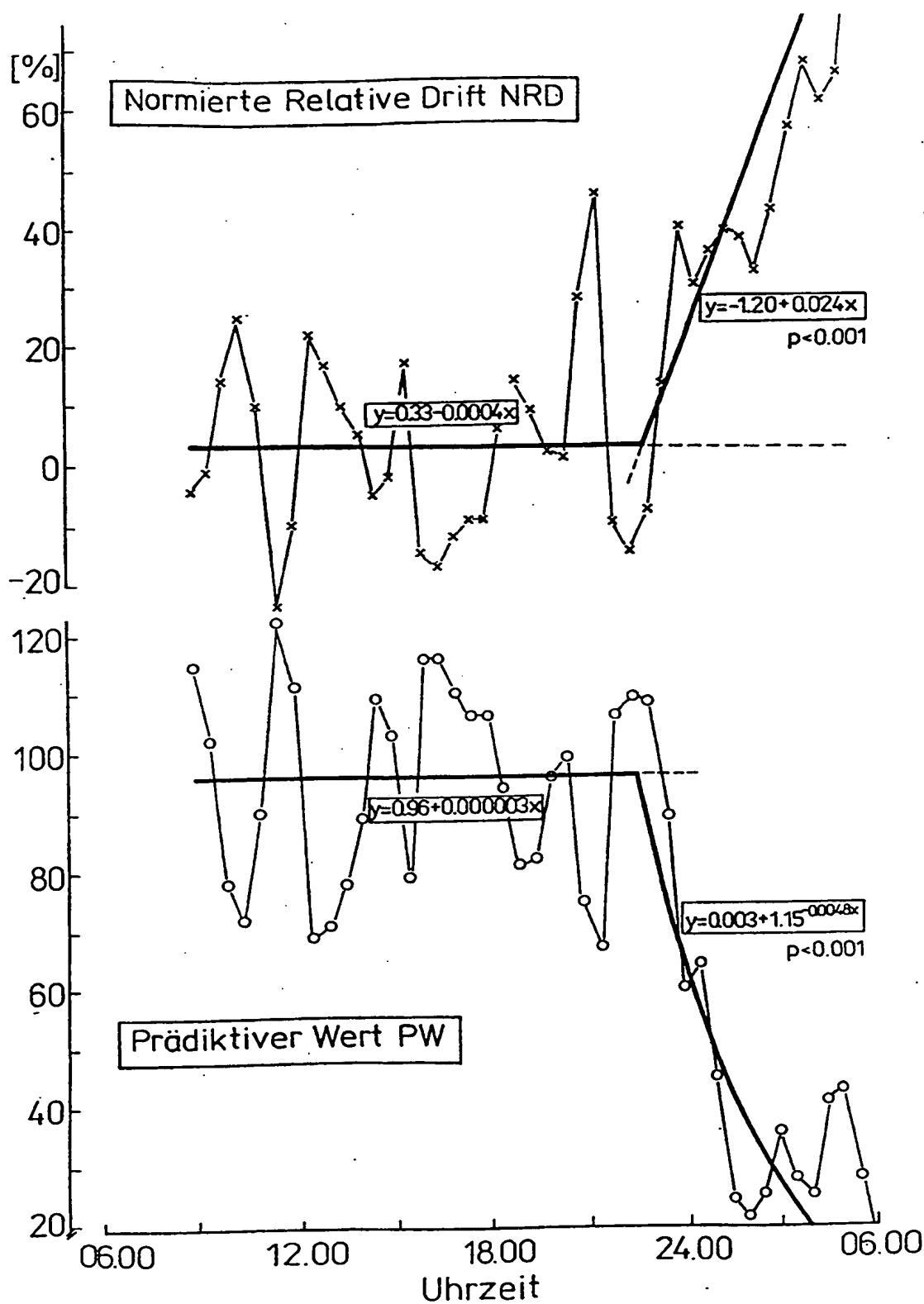


Fig. 3